

Vor ref 23364 US 2

Transcript from Derwent World Patent Index corresponding DE 196 50 352
 11. October 2000

1

File 351:Derwent WPI 1963-2000/UD,UM &UP=200049
 (c) 2000 Derwent Info Ltd

Trans No: 1/19/1

DIALOG(R)File 351:Derwent WPI - (c) 2000 Derwent Info Ltd. All rts. reserv.

Dialog No: <DIALOG> 011997928

WPI Acc No: 1998-414838 / *199836*

XRAM Acc No: C98-125267

New male oral contraceptive composition - comprises dehydroepiandrosterone and gestagen

Patent Assignee: JENAPHARM GMBH & CO KG (JENP);

Inventor: DITTGEN M; HUEBLER D; OETTEL M; SCHROEDER J;

Number of Countries: 001 Number of Patents: 001

Patent Family:

Patent No.	Kind	Date	App. No	Kind	Date	Main IPC	Week
<PB> DE 19650352	A1	19980730	DE 1050352	A	19961204	199836	B

Priority Applications (No Kind Date): DE 1050352 A 19961204;

Patent Details:

Patent	Ki	La	Pg	Filing Notes	Application Patent
DE 19650352	A1	10	A61K-031/57		

Abstract (Basic): DE 19650352 A

Composition (I) comprises: (a) at least one component that is adehydroepiandrosterone (DHEA) precursor or DHEA itself; (b) at least one C21-gestagen from progesterone, chlormadinone acetate, gyproterone acetate, medoxyprogesterone acetate or dydrogesterone, and/or (c) at least one 19-norgestagen from dienogest, levonorgestrel, gestoden, desogstrel, norgestimat, norethisterone or its acetate.

USE - (I) is used as an oral male contraceptive. (I) comprises 75-500 mg DHEA component and its administration is oral.

ADVANTAGE - (I) shows contraceptive effect by oral administration and avoids the chemical castration effect.

Dwg.0/0

Title Terms: NEW; MALE; ORAL; CONTRACEPTIVE; COMPOSITION; COMPRISE; DE; HYDRO; EPIANDROSTERO NE; GESTAGEN

Derwent Class: B01;

International Patent Class (Main): A61K-031/57;

International Patent Class (Additional): A61K-031/565; File Segments: CPI;

Manual Codes (EPI/S-X): <CPI> B01-C04; B01-D02; B14-P01A;

Chemical Fragment Codes (M5): *01*_M431 M782 M903 M904 P625 P843 S004 S006 S133 S134 S143 S217 S317 S603 S620 S717 S730 S735 S736 T206 T231 U520 U521_R01209-M; *02*_M431 M782 M903 M904 M910 P625 P843 S004 S006 S133 S134 S143 S201 S202 S217 S317 S603 S620 S717 S730 S735 S736 T206 T231 U101 U102 U133 U141 U150 U520 U521_R01250-M__10975;

THIS PAGE BLANK (USF)

Vor ref 23364 US 2

Transcript from Derwent World Patent Index corresponding DE 196 50 352

11. October 2000

2

*03*_M431 M782 M903 M904 P625 P843 S005 S032 S131 S133 S134 S142 S143 S303 S503
S617 U500 U501_R00072-M__10975;
*04*_M431 M782 M903 M904 P625 P843 S004 S015 S110 S132 S133 S141 S142 S217 S317
S517 T818 T917 U011 U017 U032 U035 U520 U521_R06861-M__10975;
*05*_M431 M782 M903 M904 P625 P843 S004 S006 S133 S134 S142 S143 S317 S603 S620
U521_R15326-M__10975;
*06*_M431 M782 M903 M904 P625 P843 S004 S015 S110 S132 S133 S142 S143 S217 S317
S517 S603 T818 T921 U017 U018 U030 U035 U502_R06859-M__10975;
*07*_M431 M782 M903 M904 P625 P843 S004 S110 S132 S133 S134 S142 S143 S217 S317
S517 S603 T818 T921 U017 U018 U035 U520 U521_R04886-M__10975;
*08*_M431 M782 M903 M904 M910 P625 P843 S004 S132 S133 S134 S143 S206 S217 S317
S603 S620 S717 S730 S735 S736 T806 U006 U030 U520 U521_R00308-M__10975;
*09*_M431 M782 M903 M904 M910 P625 P843 S004 S110 S132 S133 S134 S142 S143 S217
S317 S517 S603 T917 U017 U035 U520 U521_R00280-M__10975;
*10*_M431 M782 M903 M904 P625 P843 S004 S110 S132 S133 S134 S142 S143 S217 S317
S603 S717 S730 S735 S736 T917 U017 U035 U520 U521_R15327-M__10975;
*11*_M431 M782 M903 M904 P625 P843 S004 S132 S133 S134 S142 S143 S217 S317 S717
S730 S735 S736 T703 T731 T917 U017 U035 U521_R11774-M__10975;
*12*_M431 M782 M903 M904 M910 P625 P843 S004 S132 S133 S134 S142 S143 S317 S603
S620 U520 U521_R00145-M__10975;

Ring Index Number: <LINKED TO CH> _10975;

Derwent Registry Number: 0072-U 0145-U 0280-U 0308-U 1209-U 1250-U;

Compound Number (Specific): R01209-M; R01250-M; R00072-M; R06861-M; R15326-M; R06859-M; R04886-M; R00308-M ; R00280-M; R15327-M; R11774-M; R00145-M;

THIS PAGE BLANK (US)



①9 BUNDESREPUBLIK
DEUTSCHLAND



DEUTSCHES
PATENTAMT

①2 **Offenlegungsschrift**
①0 **DE 196 50 352 A 1**

⑤1 Int. Cl.⁶:
A 61 K 31/57
A 61 K 31/565
// (A61K 31/57,
31:565)

②1 Aktenzeichen: 196 50 352.3
②2 Anmeldetag: 4. 12. 96
④3 Offenlegungstag: 30. 7. 98

DE 196 50 352 A 1

⑦1 Anmelder:
Jenapharm GmbH & Co. KG, 07745 Jena, DE

⑦2 Erfinder:
Oettel, Michael, Prof. Dr., 07743 Jena, DE; Hübler,
Doris, Dr., 07407 Schmieden, DE; Schröder, Jens,
Dr., 07743 Jena, DE; Dittgen, Michael, Prof. Dr.,
99510 Apolda, DE

Die folgenden Angaben sind den vom Anmelder eingereichten Unterlagen entnommen

Prüfungsantrag gem. § 44 PatG ist gestellt

⑤4 Oral wirksames Kombinationspräparat zur Kontrazeption für den Mann

DE 196 50 352 A 1

Beschreibung

Die Erfindung betrifft ein oral wirksames Kombinationspräparat zur Kontrazeption für den Mann, bestehend aus Dehydroepiandrosteron (DHEA) bzw. natürlichen und synthetischen Abkömmlingen von DHEA einschließlich deren Glucuronide, Sulfate und Fettsäureester in Kombination mit verschiedenen oral wirksamen Gestagenen.

Damit gelingt erstmalig die Entwicklung einer oral wirksamen "Pille für den Mann", da bisherige Entwicklungen, zumindest teilweise, an injizierbare Zubereitungen gebunden sind (Testosteronester, Gonadotropin-Releasinghormon (GnRH-Agonisten- bzw. Antagonisten, Gonadotropine und deren Modifikation, verschiedene Vakzine).

Die bisherigen Methoden für eine Kontrazeption bei Männern haben nur eine geringe Verbreitung erfahren.

In erster Linie ist das auf umständliche Injektionsregimes zurückzuführen.

Die älteste Methode der männlichen Kontrazeption ist der coitus interruptus, der schon in der Bibel erwähnt wird (Genesis 38: 7-10).

Kondome wurden zuerst von Fallopius 1564 beschrieben und haben heute eine sehr aktuelle Bedeutung erlangt (Prophylaxe gegen Geschlechtskrankheiten einschließlich AIDS).

Eine hormonelle Methode bei Männern - im Gegensatz zu den weit verbreiteten oralen Kontrazeptiva für Frauen - bisher kaum Akzeptanz gefunden.

Folgende Möglichkeiten einer hormonellen Kontrazeption für Männer bieten sich an:

Antikörper gegen das follikelstimulierende Hormon (FSH) als immunologische Methode,

(rekombinantes Inhibin),

GnRH-Agonisten und Antagonisten,

Zuführung des natürlichen männlichen Geschlechtshormons Testosteron (Cummings DE and Bremner WJ: Prospects for new hormonal male contraceptives. *Endocrinology and Metabolism Clinics of North America* 23: 893-922 (1994).

All diese Methoden haben das Ziel, über eine Beeinflussung der FSH-Sekretion aus dem Hypophysenvorderlappen die Spermio-genese zu blockieren.

Das Handicap dieser Verfahren ist jedoch, daß bisher keine oral applizierbaren, gut verträglichen Zubereitungsformen bekannt sind.

Prinzipiell ist eine orale Kontrazeption allerdings durch die Gabe von Gestagenen möglich. Gestagene sind potente Hemmer sowohl der FSH- als auch der LH-Sekretion (Kjeld, JM et al. Effects of norgestrel and ethinylestradiol ingestion on serum levels of sex hormones and gonadotropins in men. *Clin Endocrinol* 11: 497; 1979) und können darüber hinaus die Spermato-genese direkt hemmen (Goldzieher JW and Castracane VD: Antifertility effects of progestational steroids. In: Benagiano G, DiezFalusy E (eds): *Endocrine Mechanism in Fertility Regulation*. New York, Raven Press, 1984, p 49). Allerdings ist die alleinige Gabe von Gestagenen (z. B. Norgestrel bzw. Levonorgestrel, Gyproteronacetat, Medroxyprogesteronacetat, Dienogest usw.) nicht akzeptabel, da es zum drastischen Abfall der Serumandrogene kommt (heller CG, Moore, DJ, Paulsen CA: Effects of progesterone and synthetic progestins on the reproductive physiology of normal men. *Fed Proc* 18: 1057; 1059; Sharma RK, Das RP: Effects of STS 557 and 20 AET-1 on sperm functions and serum level of testosterone in bonnet Monkey (*Macaca radiata*). *Contraception* 43: 483-491; 1992).

Der Abfall der Serum-Androgene bewirkt gleichzeitig eine starke Reduktion der Libido. Damit tritt ein Kastrationseffekt auf, der für den betreffenden Mann inakzeptabel ist.

Um den Testosteronabfall und damit den Libidoverlust unter alleiniger Gabe von Gestagenen und Antiandrogenen auszugleichen, wird Testosteron exogen zugeführt, z. B. 100 mg Testosteronenanthat einmal wöchentlich intramuskulär (Merrigiola MC et al: A combined regimen of cyproteron acetate and testosterone acetate as a potentially highly effective male contraceptive. *J Clin Endocrinol Metab* 81: 3018-3023, 1996)

Aber auch hier tritt das Problem der Injektion auf, unabhängig davon, daß mit Testosteronundecanoat oder Testosteronbuciclat Testosteronester in Ampullenform entwickelt worden sind, die Injektionen in viel größeren Zeitabständen ermöglichen (Waites GMI: Male fertility regulation: The challenges for the year 200. *BrMed Bull* 49: 210-221, 1993; Partsch C-J et al: Injectable testosterone undecanoate has more favourable pharmacokinetics and pharmacodynamics than testosterone enanthate. *Eur J Endocrinol* 132: 514-519, 1995).

Die Kombination von bekannten, oral gut wirksamen Gestagenen mit oral applizierbarem Testosteron scheitert an der Tatsache, daß Testosteron per se infolge eines ausgeprägten first-pass-Effektes in der Leber oral unwirksam ist. 17-alkylierte Androgene (wie z. B. 17a-Methyltestosteron) besitzen zwar eine ausreichende Bioverfügbarkeit nach oraler Aufnahme, sie scheiden aber infolge Lebertoxizität für ein kontrazeptives Regime aus (Guidelines for the use of androgens in men. IIRP/WIIO, Geneva 1992, page 49).

Testosteronundecanoat (TU) ist ein ungesättigter aliphatischer Fettsäure-Ester, der infolge seiner lipophilen Natur via Lymphgefäß-System resorbiert wird. Damit entfällt ein first-pass-Effekt. Die inter- und intraindividuellen Unterschiede in der Resorption sind jedoch erheblich (Frey H et al.: Bioavailability of oral testosterone in males. *Eur J Clin Pharmacol* 16: 345-349, 1979. Darüber hinaus unterdrückt TU die hepatische SHBG-Synthese und ist nur schwach antigonadotrop wirksam (Guidelines for the use of androgens in men. IIRP/WIIO, Geneva 1992, page 49).

Bisher konnte kein kontrazeptives Regime mit TU entwickelt werden.

Der Erfindung liegt die Aufgabe zugrunde, ein oral wirksames pharmazeutisches Präparat zur Kontrazeption für den Mann finden, welches die Nachteile der herkömmlichen Mittel vermeidet.

Die Aufgabe wird erfindungsgemäß durch das im Anspruch 1 aufgeführte Kombinationspräparat gelöst.

Vorteilhafte Ausgestaltungen der Erfindung sind in den Ansprüchen dargestellt.

Die Arzneimittel der Erfindung werden mit den üblichen festen oder flüssigen Trägerstoffen oder Verdünnungsmitteln und den üblicherweise verwendeten pharmazeutisch-technischen Hilfsstoffen entsprechend der gewünschten Applikationsart mit einer geeigneten Dosierung in bekannter Weise hergestellt.

Es wurde gefunden, daß die orale Gabe des Nebennieren-Steroids Dehydroepiandrosteron (DHEA) die durch ein Gestagen (z. B. Dienogest) reduzierten Serum-Testosteron-Spiegel wieder auf das ursprüngliche Niveau brachte (**Abb. 1**).

Bei 9 gesunden, jungen Männern wurden die Serum-Testosteronkonzentrationen über 24 Stunden radioimmunologisch bestimmt (Kontrollgruppe). Anschließend erhielten die Probanden über 4 Wochen täglich je 10 mg Dienogest (DNG). Am 28. Versuchstag wurden wiederum die Serum-Testosteron-Konzentrationen verfolgt (DNG Placebo). Es wird die signifikante Erniedrigung der Serum-Testosteronkonzentration deutlich.

Wurde mit nur 100 mg DHEA (mikronisiert, in Hartgelatine-Kapseln) substituiert, so stiegen die Serum-Testosteronkonzentrationen auf das Niveau der Ausgangssituation (DNG + 100 mg DHEA).

Mit diesem überraschenden Ergebnis kann gezeigt werden, daß die durch ein Gestagen bewirkte Unterdrückung der Testosteronsekretion aus dem Hoden durch die gleichzeitige orale Gabe eines Nebennierensteroids aufgehoben werden kann.

Die Ursache für den Testosteronanstieg ist wahrscheinlich in einer Metabolisierung von DHEA bzw. dessen Sulfat in Testosteron zu sehen (Baulieu E-E.: Dehydroepiandrosterone (DHEA): A fountain of youth ? J Clin Endocrinol Metab 81: 3147-3151, 1996).

Es wurde weiterhin geprüft, wie eine orale simultane Gabe von Dienogest und DHEA Spermienzahl und Spermienmotilität beeinflußt. Hierzu wurden männliche Affen (*Macaca radiata*) täglich mit 10 mg Dienogest und 100 mg DHEA oral über 15 Wochen behandelt (14 Wochen Nachbeobachtungsperiode).

Zunächst zeigte sich, daß die durch Dienogest reduzierten Serum-Testosteronkonzentrationen durch gleichzeitige DHEA-Gabe angehoben wurden (**Abb. 2**).

Die Spermienzahl ging nach der 12. Behandlungswoche mit Dienogest fast auf Null zurück. Dies war unabhängig davon, ob gleichzeitig DHEA appliziert wurde oder nicht (**Abb. 3**).

Das gleiche Bild zeigte sich bei der Bestimmung der Spermienmotilität. Die wenigen, noch im Ejakulat vorhandenen Spermien waren in ihrer Bewegungsfähigkeit sehr deutlich gehemmt (**Abb. 4**).

Diese Befunde zeigen, daß man mit einer Kombination von DHEA und einem Gestagen eine oral gut wirksame "Pille für den Mann" entwickeln kann, ohne inakzeptable Injektionsverfahren oder umständliche transdermale Methoden verwenden zu müssen.

Die Erfindung soll an den nachfolgenden Beispielen näher erläutert, jedoch nicht näher eingeschränkt werden.

Beispiel 1

Hartgelatinekapsel, 200 mg DHEA + 20 mg Dienogest

Formulierung:

Bestandteile	mg/Kapsel
DHEA	200,0
Dienogest	20,0
Lactose	64,0
Stärke	27,0
Gelatine	3,0
Ethanol	7,0
Wasser	14,0

Hülle I

mg/100 mg

Granulat

Hülle II

mg/100 mg

Granulat

Eudragit® RS

15

30

Eudragit® S 12,5 P

15

5

Talkum, mikronisiert

5

5

Titandioxid E 171

0,5

0,5

Polyethylenglykol 6000

15

0,2

gelbes Eisenoxid E 172

0,2

0,2

rotes Eisenoxid E 172

0,1

0,1

Die Wirkstoffe werden in geeigneter Weise in der Mischung aus Lactose und Stärke gleichverteilt.

Diese Verteilung wird auf bekanntem Wege mit Gelatineschleim granuliert. Ein Teil des Granulates wird mit Hülle I überzogen, ein anderer Teil des Granulates wird mit Hülle II überzogen.

Jeweils 100 mg einer Mischung aus 30 mg nicht-überzogenem Granulat, 40 mg Granulat, überzogen mit Hülle I, und 30 g Granulat, überzogen mit Hülle II, werden in Stekkapseln geeigneter Größe eingefüllt.

Beispiel 2

Hartgelatinesteckkapsel, 100 mg DHEA + 0.5 mg Levornorgestrel

5 Formulierung:

Bestandteile	mg/Kapsel
DHEA	100,0
LNG	0,5
10 Lactose	64,0
Stärke	27,0
PVP	1,5
Ethanol	7,0
15 Wasser	14,0

Hülle

20

mg/100 mg Granulat

Saccharose	19,0
Glucosesirup	1,5
Ca-Carbonat	2,0
25 Talkum, mikronisiert	1,5
Titandioxid E 171	0,5
PVP	0,2
Polyethylenglykol 6000	1,5

30

Hülle

35

mg/100 mg Granulat

gelbes Eisenoxid E 172	0,2
rotes Eisenoxid E 172	0,1

Die Wirkstoffe werden in geeigneter Weise in der Mischung aus Lactose und Stärke gleichverteilt.

40 Diese Verteilung wird auf bekanntem Wege mit PVP-Schleim granuliert. Das Granulat wird mit der Hülle überzogen. Jeweils 100 mg des überzogenen Granulates werden in Steckkapseln geeigneter Größe eingefüllt.

Beispiel 3

45

Dragees mit dünner Hülle (Dünnschichtdragee) 150 mg DHEA + 0.5 mg Desogestrel

Formulierung:

Bestandteile mg/Dragee

50 a) im Kern

1. DHEA	150,000
2. Desogestrel	0,500
3. Lactose	27,850
55 4. Kartoffelstärke	15,000
5. PVP	1,500
6. Magnesiumstearat	0,500
7. Talkum	1,500
60 8. Gereinigtes Wasser (TV 3%)	1,500

65

b) in der Hülle

9. Saccharose krist.	19,60875	5
10. Glucosesirup	1,37500	
11. Calciumcarbonat, leicht.	2,00000	
12. Polyvidon K 25	0,12500	
13. Macrogol 35.000	1,12500	
14. Titandioxid, E 171 (AMFarbV)	0,54546	
15. Eisenoxidgelb, E 172 (AMFarbV)	0,06818	10
16. Eisenoxidrot, E 172 (AMFarbV)	0,06818	
17. Eisenoxidbraun, E 172 (AMFarbV)	0,06818	
18. Carnaubawachs	0,01625	

15

Die Wirkstoffe werden in geeigneter Weise in der Mischung aus Lactose und Stärke gleichverteilt.

Diese Verteilung wird auf bekanntem Wege mit PVP-Lösung granuliert. Das Granulat wird wie üblich tablettiert. Die Tabletten werden im Kessel oder in einer anderen geeigneten Vorrichtung mit einer dünnen Hülle der oben angegebenen Zusammensetzung überzogen und abschließend mit Pos. 18 gegläntzt.

20

Beispiel 4

Tabletten und mit dicker Hülle überzogenen Tabletten (Dragees) 100 mg DHEA + 20 mg Medroxyprogesteronacetat

Formulierung 25

Bestandteile mg/Tablette bzw.
Dragee

1. Tablette

1. DHEA	100,000	30
2. Medroxyprogesteronacetat	20,000	
3. Lactose	27,850	
4. Kartoffelstärke	15,000	
5. Gelatine	1,500	35
6. Magnesiumstearat	0,500	
7. Talkum	1,500	
8. Gereinigtes Wasser	14,290	
9. Ethanol 96%	5,540	
10. Wasser-Trocknungsverlust 3%	1,500	40

2. Drageehülle

45

11. Saccharose krist.	24,5514	
12. Saccharose, pulv.	9,0000	
13. Glucosesirup	1,9836	
14. Gelatine	0,2590	50
15. Macrogol 35.000	0,9000	
16. Polyvidon K 25	0,1000	
17. Talkum	2,0000	
18. Magnesiumcarbonat, leicht, basisch	2,0000	
19. Calciumcarbonat	3,6430	55
20. Titandioxid, E 171	0,4000	
21. Eisenoxidrot, E 172 (AMFarbV)	0,0500	
22. Eisenoxidgelb, E 172 (AMFarbV)	0,0500	
23. Eisenoxidbraun, E 172 (AMFarbV)	0,0500	
24. Carnaubawachs	0,0130	60
25. Gereinigtes Wasser		

Die Menge der Kartoffelstärke ist als Trockensubstanz angegeben und muß entsprechend der Feuchtigkeit ergänzt werden.

Die Positionen 8., 9. und 25. gehen nicht in das Fertigprodukt ein.

65

Die Wirkstoffe werden in geeigneter Weise mit Hilfe von Ethanol und unter Zusatz der weiteren Hilfsstoffe in der Mischung aus Stärke und Lactose gleichverteilt.

Diese Mischung wird auf bekannter Weise mit Gelatineschleim granuliert. Die Granulate werden zu Tabletten gepreßt.

Aus verschiedenen Gründen kann es nützlich sein, die Tabletten zu dragieren. Hierzu ist eine Hülle mit den unter 2. angegebenen Bestandteilen geeignet. Die Dragierung kann in bekannten "Coating"-Einrichtungen durchgeführt werden.

Beispiel 5

Weichgelatinekapself 75 mg DHEA + 10 mg Norethisteronacetat

Formulierung: Bestandteile mg/Kapsel

1. Kapselinhalt:

a) arzneilich wirksame Bestandteile:

DHEA	75.0
Norethisteronacetat	10.0
b) wirksame Bestandteile:	
Butylhydroxytoluol (E 321)	0.0164
Butylhydroxyanisol	0.0164

c) sonstige Bestandteile:

Ethanol, absolut	0.869
Erdnußöl*	99.098
Füllmasse pro Kapsel	100.00

2. Kapselhülle

sonstige Bestandteile:

Gelatine	53.00
Glycerol 85%	12.70
Trockensubstanz an Sorbitsirup, E 420	8.60
Eisenoxidrot, E 172	0.59

*) Zusatzförderung: Peroxidzahl ≤ 1.0 , ggf. mit Zusatz von 1 bis 10% Ölsäure.

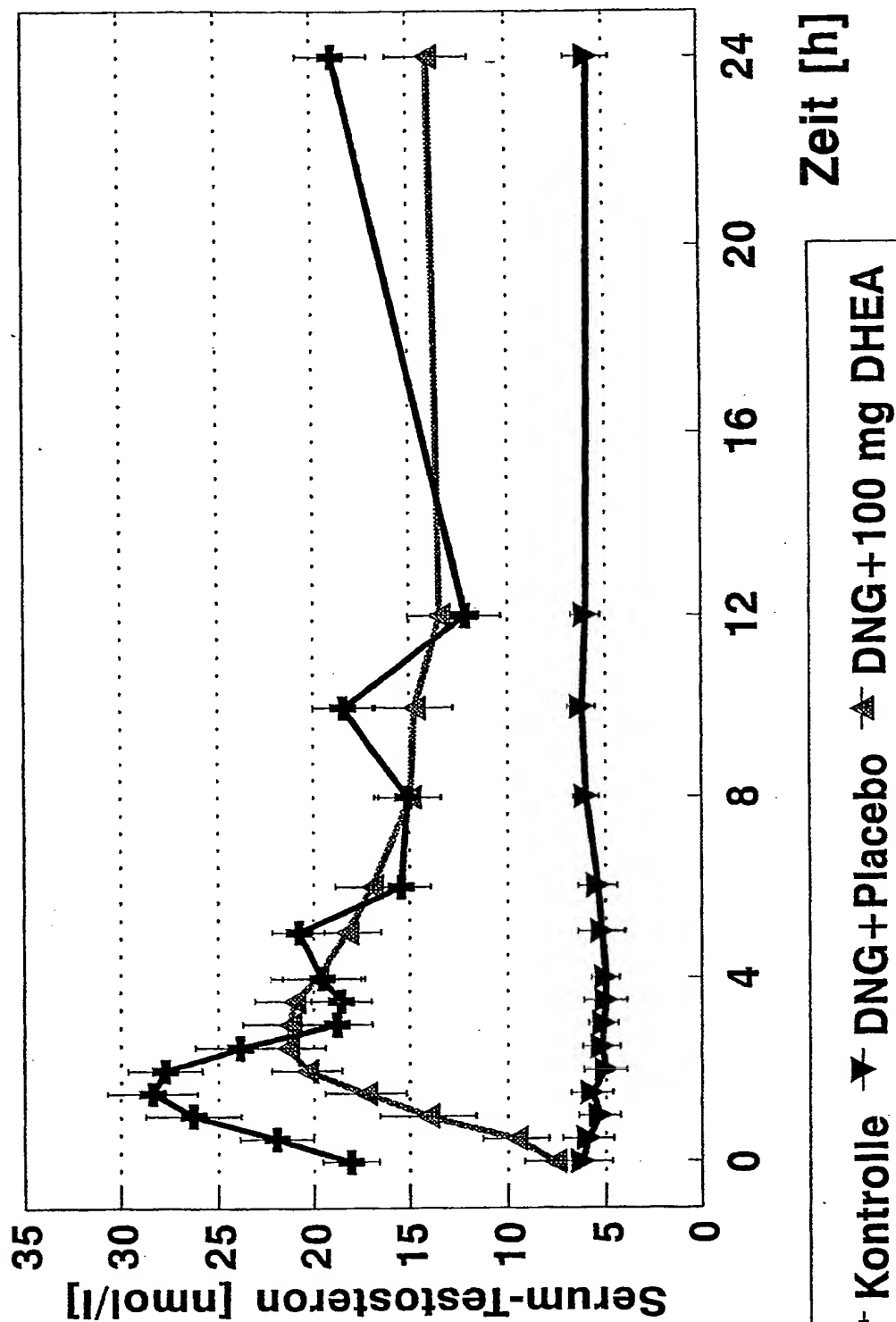
Die Wirkstoffe werden in geeigneter Weise mit Hilfe von Ethanol und unter Zusatz der weiteren angegebenen Bestandteile in dem Erdnußöl dispergiert. Die Flüssigkeit wird auf einer geeigneten und bekannten Vorrichtung (z. B. Scherer-Verfahren) in Weichgelatinekapseln eingeschlossen. Die Hülle der Kapseln besteht aus Gelatine und den weiteren angegebenen Bestandteilen.

Patentansprüche

1. Oral wirksames Kombinationspräparat zur Kontrazeption für den Mann, enthaltend
 - mindestens eine Komponente Dehydroepiandrosteron (DHEA) oder mindestens eine Verbindung, die DHEA nach Einnahme abspaltet oder sich in DHEA umwandelt
 - und mindestens eine Gestagenkomponente aus der Gruppe der C₂₁-Gestagene, wie Progesteron, Chlormadinonacetat, Gynproteronacetat, Medroxyprogesteronacetat oder Dydrogesteron
 - und/oder mindestens eine Gestagenkomponente aus der Gruppe der 19-Nor-Gestagene, wie Dienogest, Levonorgestrel, Gestoden, Desogestrel, Norgestimat, Norethisteron oder dessen Acetat.
2. Oral wirksames Kombinationspräparat zur Kontrazeption für den Mann nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß die DHEA-Komponente oder die Verbindung, die DHEA nach Einnahme abspaltet in einem Konzentrationsbereich von 75 bis 500 mg enthalten ist.
3. Oral wirksames Kombinationspräparat nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß die Einnahme täglich erfolgt.

Hierzu 4 Seite(n) Zeichnungen

Abbildung 1



Testosteron-Serumkonzentrationen in gesunden, jungen Männern nach Suppression mit Dienogest und Substitution mit DHEA (n=9)

Abbildung 2

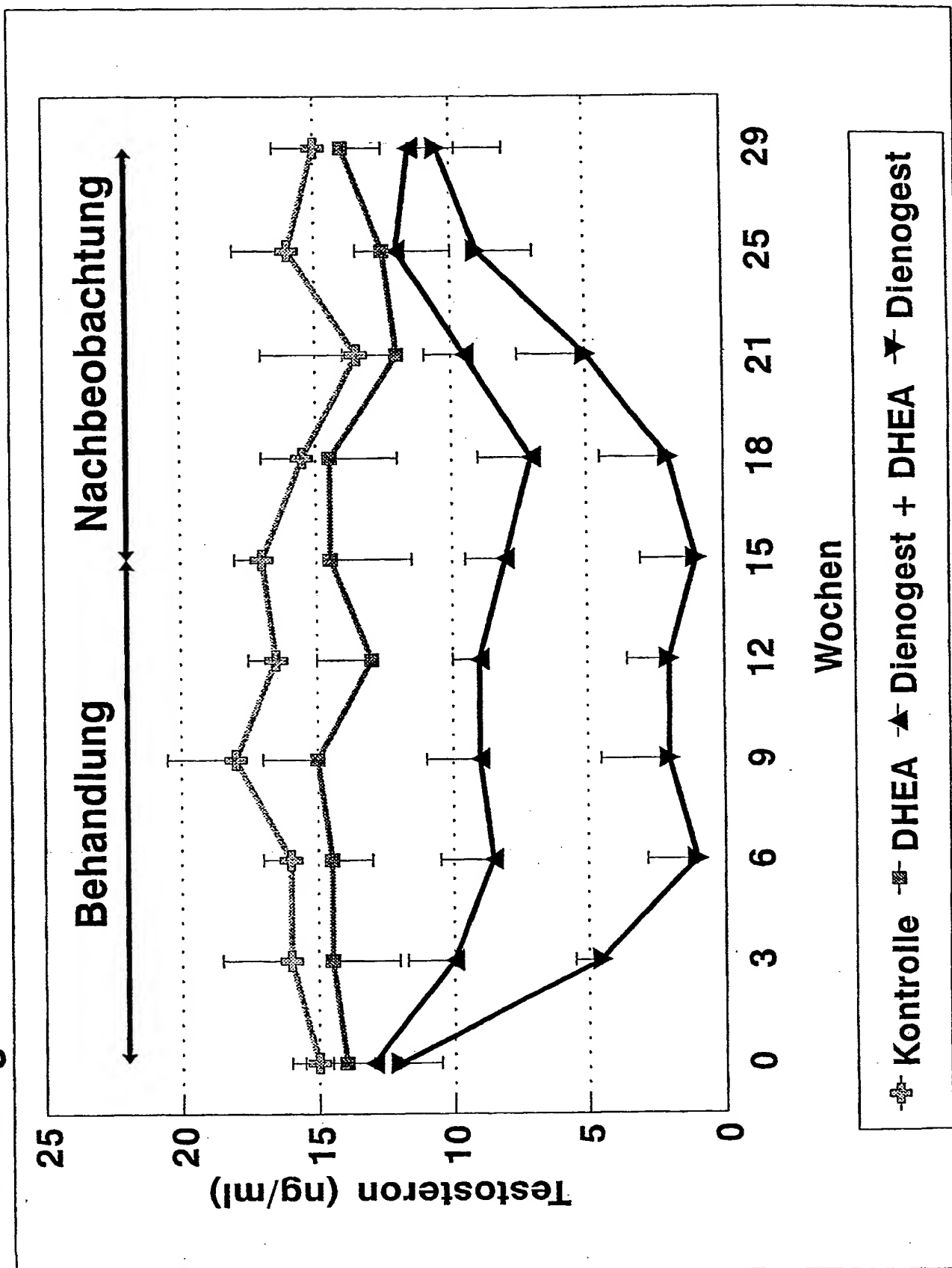


Abbildung 3

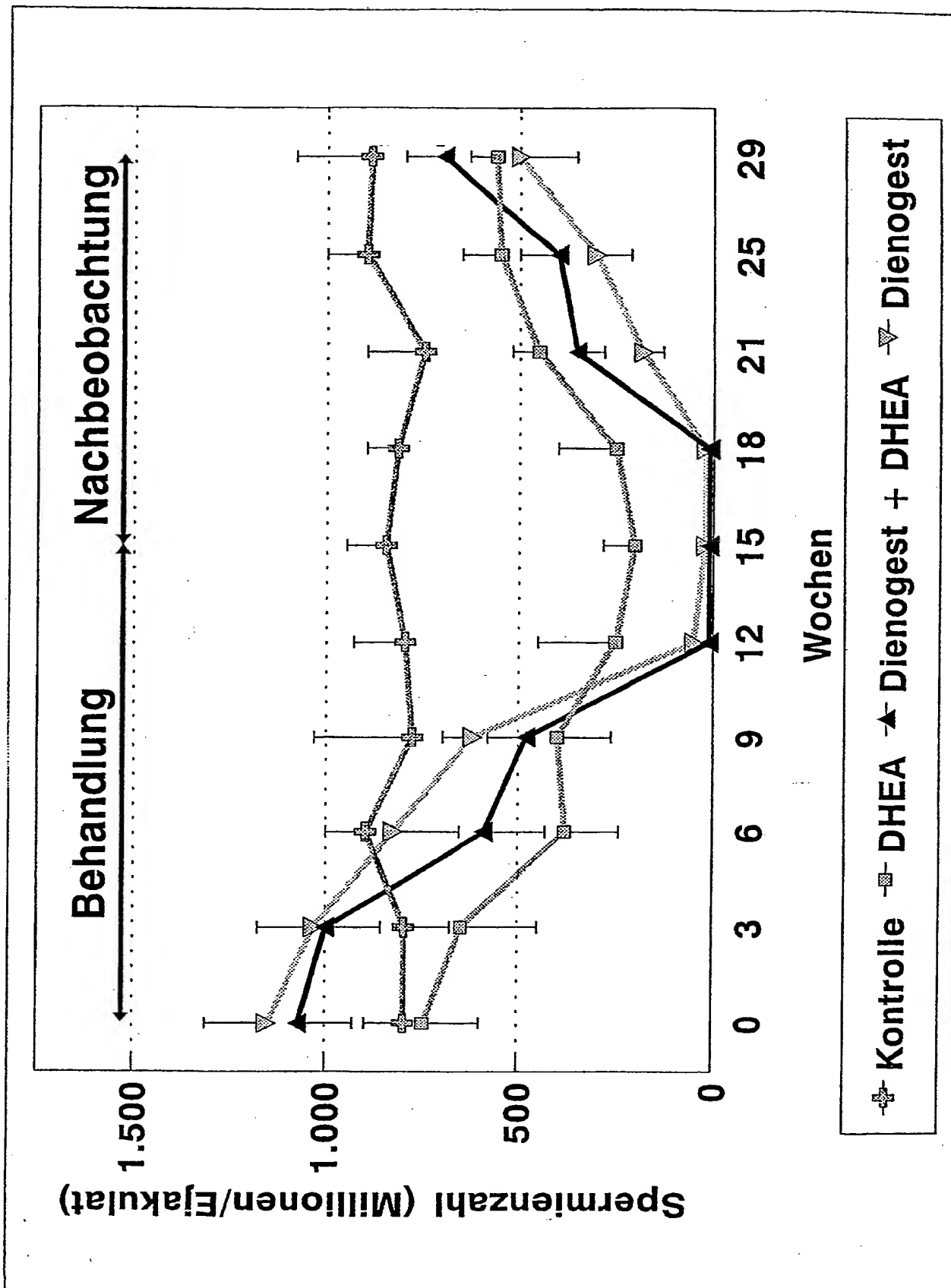


Abbildung 4

